

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N° 612

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

NGUYÊN-SANH-CHÂU

Né à Hoa-An (Cochinchine), le 15 juillet 1907
Diplômé de l'École de Puériculture

De la
Fièvre Bilieuse Hémoglobinurique

Étude de la Cholestérolémie
Essai de traitement par le Chlorhydrate
de Choline

Président : M. TANON, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1933

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

NGUYÊN-SANH-CHÂU

Né à Hoa-An (Cochinchine), le 15 juillet 1907

Diplômé de l'École de Puériculture

De la

Fièvre Bilieuse Hémoglobinurique

Étude de la Cholestérolémie

Essai de traitement par le Chlorhydrate
de Choline

Président : M. TANON, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1933

DOYEN... M. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	PROUST.
Physiologie	LEON BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	MARION.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNE LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSNER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET.
	CARNOT.
Clinique médicale.....	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel ABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale...	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	LENORMANT.
Clinique chirurgicale.....	CUNÉO.
	GRÉGOIRE.
Clinique ophtalmologique.....	GOSSET.
Clinique urologique.....	TERRIEN.
	LEGUEU.
Clinique d'accouchements.....	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
Clinique gynécologique.....	JEANNIN.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	J.-L. FAURE.
Clinique thérapeutique médicale.....	OMBRÉDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	RATHERY.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	LEMAITRE.
Clinique propédeutique.....	Pierre DUVAL.
Clinique de la tuberculose.....	SERGENT.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	Léon BERNARD.
	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire.....	MAUCLAIRE.
	MULON.
	VERNE



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE.. Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.)... Pathologie médicale.
 BROCC Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ Pathologie médicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CADENAT Pathologie chirurgicale.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.
 CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 ÉCALLE Obstétrique.
 FEY Urologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 GATELLIER ... Pathologie chirurgicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GIROUD Histologie.
 HALPHEN..... Oto rhino-laryngologie.
 HARVIER Pathologie médicale.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 HUTINEL Pathologie médicale.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LABBÉ (Henri) . Chimie biologique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 LÉVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie.
 LIAN Pathologie médicale.
 MONDOR Pathologie chirurgicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET Pathologie chirurgicale.
 MOURE Pathologie chirurgicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 OLIVIER Anatomie.
 PIÉDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHEL Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÉZARY Dermatologie et Syphili-
 graphie.
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale
 et comparée.
 VALLERY-RADOT (Pasteur). Pathologie
 médicale.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.
 VELTER Ophtalmologie.
 VIGNES Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

LEQUEUX Obstétrique.
 LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.

MM.

RETTERER Histologie
 ZIMMERN Physique

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
CHIRAY	Clinique médicale.	SCHWARTZ ...	Clinique chirurgicale.
DUVOIR	Clinique médicale.	LE LORIER	Clinique obstétricale.
BASSET	Clinique chirurgicale.	LÉVY-SOLAL ..	Clinique obstétricale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.	METZGER	Clinique obstétricale.
HEITZ-BOYER .	Clinique chirurgicale.	GUÉNIOT	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	} Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les muti- lés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Stomatologie.
LEDOUX-LEBARD	Éducation physique.
WEIL-HALLÉ	Radiologie clinique.
	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

Professeur d'Hygiène et de Médecine préventive
à la Faculté de Médecine de Paris
Professeur à l'Institut de Médecine coloniale de Paris
Chevalier de la Légion d'honneur

*Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.
Hommage de notre profond respect.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. de RAYMOND

Directeur du Service de Santé au Tonkin
Professeur à l'Ecole de Médecine de l'Indochine

*Qui nous a inspiré cette thèse et a mis à
notre disposition ses documents person-
nels.*

*Témoignage de toute notre reconnais-
sance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR WEILL-HALLÉ

Médecin des Hôpitaux
Directeur adjoint de l'Ecole de Puériculture
de la Faculté de Médecine de Paris
Officier de la Légion d'honneur

*Qui a bien voulu nous témoigner un
bienveillant intérêt.*

*Témoignage de notre respectueuse gra-
titude.*

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ
DE MÉDECINE ET DES HOPITAUX DE PARIS

A MES MAITRES DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE
DE L'INDOCHINE

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

Faible témoignage de piété filiale.

A MA FEMME

*A la compagne admirable dont le
dévouement et l'affection sont la joie et le
soutien de ma vie.*

A TOUS MES AMIS

De la Fièvre Bilieuse Hémoglobinurique

Étude de la Cholestérolémie

Essai de traitement par le Chlorhydrate de Choline

Introduction.

Nous nous sommes proposé dans ce modeste travail, de faire connaître un traitement rationnel de la fièvre bilieuse hémoglobinurique, qui est pour certains auteurs une complication du paludisme, pour d'autres, une forme clinique « forme bilieuse, hémoglobinurique du paludisme malin » (Mickaniewsky) ; pour d'autres encore une infection spéciale (Sambon), favorisée par le paludisme.

Les traitements préconisés jusqu'ici sont fort nombreux, et varient suivant les conceptions que les auteurs se sont faites de la nature même de la maladie.

Le premier, Kultz (*Arch. f. Schiffs u. Tropical Hygiene*, 1910) avait tenté de traiter les malades atteints de bilieuse hémoglobinurique par la cholestérine et avait obtenu des résultats favorables. Mais sa tentative resta sans suite.

Tout récemment, Mathieu, à l'instigation de Ott, a

repris le traitement de Kultz, et les résultats obtenus sont extrêmement intéressants.

Mais le traitement par les injections de cholestérine en solution huileuse offre certains inconvénients que nous signalerons au cours de notre travail. Il a semblé plus logique de rechercher un autre médicament qui, tout en évitant les inconvénients de l'huile cholestérinée, est susceptible de permettre à l'organisme d'augmenter sa teneur en cholestérine provisoirement déficiente et d'amener ainsi la cessation de l'hémoglobinurie, grand facteur de gravité de la maladie.

A la suite des travaux de J. Carles et F. Leuret sur l'action du chlorhydrate de choline, notre maître, le Dr de Raymond, a essayé d'employer le même produit dans le traitement de la bilieuse hémoglobininurique.

Les résultats obtenus chez les malades de la haute région du Tonkin où règne une endémie palustre sévère et où s'observe avec une fréquence et une gravité réelles la bilieuse hémoglobininurique, sont entièrement satisfaisants. Ce sont ces résultats que nous rapportons ici, espérant pouvoir contribuer à la diffusion d'une thérapeutique éprouvée contre une affection qui, dans une région où elle est endémique comme le Haut-Tonkin, entraîne une mortalité relativement considérable.

Après un bref rappel des propriétés du cholestérol sanguin, nous étudierons l'importante question de la cholestérolémie chez les paludéens et chez les malades atteints de fièvre bilieuse hémoglobininurique, ainsi que son influence dans la pathogénie de cette affection.

Puis nous expliquerons les raisons pour lesquelles nous fûmes amené à traiter la fièvre bilieuse hémoglobinurique par le chlorhydrate de choline.

Enfin, nous terminerons par l'étude d'un certain nombre d'observations de malades soumis à ce traitement, ainsi que des résultats obtenus et des conclusions qui en découlent.

CHAPITRE I

Action du cholestérol sanguin. Rôle antihémolytique.

Le rôle du cholestérol sanguin a été depuis longtemps l'objet de nombreuses et importantes recherches.

Fraser, en 1897, remarqua que l'extrait alcoolique de bile jouissait d'un pouvoir antitoxique vis-à-vis du venin de serpents. L'explication de ce phénomène curieux revint à Phisalix qui montra que ce pouvoir antitoxique était dû à la cholestérine (La cholestérine et les sels biliaires : C. R. Soc. Biologie, le 18 décembre 1897).

Un peu plus tard, Vincent (1907) étudia le pouvoir antitoxique de ce corps vis-à-vis de la toxine tétanique et Gérard (1907) vis-à-vis de la toxine tuberculeuse. Cette dernière étude amena une conséquence thérapeutique ; Gérard et Lemoine préparèrent un extrait de bile par l'éther de pétrole renfermant de 50 à 60 % de cholestérine et qu'ils préconisèrent contre la tuberculose.

En dehors de ce pouvoir antitoxique, la cholestérine

est douée encore de propriétés antihémolytiques à l'égard de certains glucosides (saponine, solanine, digitaline). C'est grâce à la cholestérine que le sérum normal doit son pouvoir antihémolytique, ainsi qu'il résulte des recherches de Boidin et Flandin (Pouvoir antihémolytique des sérums humains vis-à-vis de la saponine dans ses rapports avec le taux de la cholestérinémie : C. R. Soc. Biologie le 11 novembre 1911).

Les propriétés antitoxique et antihémolytique de la cholestérine sont la conséquence de la faculté avec laquelle elle absorbe un grand nombre de poisons (Le cholestérol : son taux et la régulation de sa constance, par L. Bugnard et C. Soula, *Presse Médicale*, le 23 septembre 1931).

Or le pouvoir antihémolytique de la cholestérine n'appartient pas seulement à celle qui se trouve dans le plasma, mais aussi à celle des globules. C'est grâce à leur teneur en cholestérine que les globules rouges doivent leur résistance à certains poisons, tels que la saponine (Ranson et Iscovesco). La propriété antihémolytique de la cholestérine a reçu nombre d'applications pratiques : Klemperer et Reicher l'ont utilisée dans le traitement de l'anémie pernicieuse ; Iscovesco, dans le traitement de l'anémie tuberculeuse, de la chlorose et du purpura.

Enfin, la cholestérine paraît jouer un rôle de défenseur dans le sang en formant une barrière protectrice à la périphérie des cellules (Iscovesco). Les travaux de Chauffard, Lemoine, Grigaut, Valois, Canakis et Barbary, etc..., ont montré que, dans toutes les maladies

infectieuses, le pronostic dépend essentiellement de la cholestérinémie. Que le taux de la cholestérine augmente dans le sang, c'est un signe d'une bonne résistance organique. Au contraire, s'il baisse au-dessous de la normale, la défense de l'organisme s'affaiblit.

Il résulte de ce court exposé que la cholestérine joue un rôle considérable dans l'organisme, tant comme agent antihémolytique que comme agent de défense. Ce sont ces importantes fonctions qui justifient son emploi en thérapeutique.

CHAPITRE II

La cholestérine chez les paludéens et les malades atteints de bilieuse hémoglobinurique

La cholestérine de l'organisme reconnaît une double origine : exogène et endogène.

La cholestérine exogène provient de l'apport alimentaire. D'après Chauffard, Beumer et Leupold, la quantité de cholestérine sanguine est en relation directe avec la cholestérine alimentaire.

L'origine endogène de la cholestérine résulte de ce fait que la quantité de cholestérine éliminée par l'intestin d'un individu normal peut être supérieure à celle qui est apportée par l'alimentation (Wacker et Beck). La cholestérogénèse se fait au niveau des organes les plus variés : surrénales (Chauffard), corps jaunes, foie (Artom), rate (Abelous, Soula), reins et intestin (Rémond, Colombies). D'après Grigaut et Dejace, le pouvoir cholestérogénique n'est dévolu spécialement à aucun organe particulier : ce pouvoir est général.

Chez l'homme normal, le chiffre moyen de la cholestérine du sérum oscille entre 1 gr. 30 et 1 gr. 80

par litre. Cette teneur varie d'un individu à l'autre, mais elle est constante chez un même individu. Elle varie également suivant les races. C'est ainsi que chez les Annamites en bonne santé, le sérum est pauvre en cholestérine. Borel, Pons, Advier et Guillermin trouvent chez quatre individus normaux un chiffre moyen de 0 gr. 97.

Dans tous les cas, le taux de la cholestérinémie varie sous l'influence de divers états physiologiques ou pathologiques.

Au moment de la menstruation, il s'élève, mais d'une façon transitoire. Pendant la grossesse, il peut atteindre 2 gr. 50 ‰ pendant les deux derniers mois, et revient à la normale deux mois après l'accouchement.

Dans les infections aiguës, il y a d'abord hypocholestérinémie transitoire suivie d'hypercholestérinémie. Dans les infections chroniques, il y a généralement hypocholestérinémie.

Dès 1912, Béguet dans sa thèse avait montré que dans le paludisme, la cholestérinémie se maintenait au-dessous de la normale pendant toute la durée de l'apyrexie, pour s'en rapprocher ensuite au moment de l'accès fébrile. Crespin et Alizaki confirmèrent la remarque de Béguet (Physiologie pathologique de l'accès palustre ; courbe de l'hémolyse et de la cholestérinémie : Soc. Biologie le 8 mars 1919). En étudiant 30 cas de paludisme à Pl. Vivax ou à Pl. Præcox, ils notèrent l'hypocholestérinémie avant l'accès palustre et l'hypercholestérinémie pendant l'accès.

D'après Porak (Soc. Biologie, le 13 avril 1918) la

teneur du sérum en cholestérine est, dans le paludisme primaire, d'autant plus faible que le cas est plus grave. Dans le paludisme secondaire, il y a tantôt hypo, tantôt hypercholestérinémie.

Pour Borel, Pons, Advier et Guillerm (Cholestérinémie et glycémie dans le paludisme en Cochinchine. *Ann. I. P.*, 1926), dans le paludisme, la diminution du taux de la cholestérine est la règle, diminution dans laquelle la race, l'âge et le genre de parasites ne paraissent avoir aucune influence. Voici à titre d'indications les résultats qu'ils ont obtenus :

Femme : 1 gr. 93 ‰ Homme : 0 gr. 83 ‰

Avec Pl. Præcox : 0 gr. 93 ‰

Pl. Vivax : 0 gr. 89 ‰

Pl. Malariae : 0 gr. 90 ‰

Il est à remarquer que, même impaludées, les femmes présentent un taux de cholestérine bien supérieur à celui de l'homme. D'après les auteurs, cette différence tiendrait à l'existence des corps jaunes qui ne sont pas touchés dans le paludisme.

De Raymond a obtenu chez les paludéens chroniques évacués de la haute région du Tonkin, un taux de cholestérine variant entre 0 gr. 35 et 0 gr. 90 par litre, la diminution de la cholestérine étant d'autant plus accusée que le malade est plus gravement atteint (*Bull. Soc. Path. Exo.*, le 9 mars 1932).

D'après les récentes recherches de Ott (*Bull. Soc. Path. Exo.*, le 11 mai 1932), chez l'Annamite impaludé :

a) Il y a diminution du taux de la cholestérine sérique pendant la fièvre et au voisinage de la fièvre. Par contre, la cholestérinémie globulaire est normale ou légèrement accrue.

b) Chez le paludéen depuis longtemps apyrétique, la cholestérinémie sérique et globulaire est semblable à celle de l'individu sain.

c) Le rapport $\frac{\text{cholestérine sérique}}{\text{cholestérine globulaire}}$ est égal ou légèrement supérieur à 1 dans l'apyrexie bien établie ; il est nettement inférieur à 1 (0,6 ou 0,7) pendant la fièvre et au lendemain de la fièvre.

Il nous reste maintenant, pour clore ce chapitre, à étudier la cholestérinémie chez les malades atteints de fièvre bilieuse hémoglobinurique.

Jusqu'en 1932, aucun auteur, à notre connaissance, ne s'est occupé sérieusement de la question. Cependant dès 1910, Grimm en Allemagne et Iscovesco en France ont entrevu les relations entre la bilieuse hémoglobinurique et le taux de la cholestérine du sang. Un essai d'applications thérapeutiques a même été fait au Cameroun, mais cet essai resta sans suite.

Ott a repris la question (*Bull. Soc. Path. Exo.*, le 11 mai 1932) et ses conclusions concernant les malades annamites sont les suivantes :

a) Au cours de la crise hémoglobinurique, la moyenne de la cholestérinémie est particulièrement basse.

Cholestérine du sérum	0 gr. 98 ‰
Cholestérine des hématies	1 gr. 41 ‰

Elle reste inférieure à celle de l'Annamite normal qui est de 1 gr. 39 ‰ pour le sérum, et de 1 gr. 23 ‰ pour les hématies.

b) Le rapport $\frac{\text{cholestérine sérique}}{\text{cholestérine globulaire}}$ se trouve abaissé par rapport à la normale. Il est sensiblement inférieur à 1.

Un seul dosage a pu être fait au laboratoire de chimie de Hanoï : c'est celui du malade de l'observation XXXIV. Le prélèvement fait en pleine crise a donné un taux de cholestérine de 0 gr. 44 ‰.

Enfin, tout récemment, dans la *Presse Médicale* du 13 mai 1933, nous pouvons lire les communications suivantes :

« Les observations faites à Tananarive et à Dakar par V. Dufour relatent une diminution parfois extrême (jusqu'à 0 gr. 35 seulement) de cholestérine dans le sang des malades atteints de fièvre bilieuse hémoglobinurique.

D'après L. Robert, il y a, de manière générale, hypocholestérolémie à la période d'état de la fièvre bilieuse hémoglobinurique, relèvement du taux pendant la convalescence, hypercholestérolémie au moment de la guérison ».

En résumé, nous pouvons dire :

- 1^o Dans le paludisme chronique, l'hypocholestérinémie est la règle.
- 2^o Dans la bilieuse hémoglobinurique, cette hypocholestérinémie est encore plus accentuée, et peut tomber à des taux très bas.

Maintenant que nous connaissons l'importance du facteur « cholestérine » chez les paludéens, nous allons voir comment cette hypocholestérinémie intervient dans l'hémolyse qui est le phénomène capital dans la bilieuse hémoglobinurique. Nous abordons ainsi le côté pathogénique de l'affection.

CHAPITRE III

Pathogénie de la fièvre bilieuse hémoglobinurique.

Nous ne pensons pas qu'il soit utile de rappeler ici en détail les diverses théories qui ont été émises à ce sujet : théorie paludéenne, théorie quinique, théorie spécifique, théorie dyscrasique. Leur étude critique a été faite dans un travail tout récent : *De la fièvre bilieuse hémoglobinurique. Etude critique de l'étiologie, de la pathogénie et du traitement*, par Cao-xuân-Câm : thèse Paris, 1933.

Nous faisons seulement remarquer que dans toutes le rôle de la cholestérine a passé complètement inaperçu. Or Ranson et Iscovesco avaient déjà émis cette idée qu'il serait d'un intérêt extrême de connaître le taux de la cholestérinémie chez les sujets atteints de bilieuse hémoglobinurique pour voir s'il existe une relation de cause à effet entre l'hémolyse et une diminution importante de la cholestérine sanguine.

Comme nous l'avons dit au chapitre II, aucune recherche n'a été faite dans ce sens. Le seul travail que nous ayons pu consulter est celui de Ott (*Bull. Soc.*

Path. Exo., le 11 mai 1932 et le 6 juillet 1932). La forte hypocholestérinémie observée dans la fièvre bilieuse hémoglobininurique explique bien le processus de l'hémolyse. En effet, d'après Ott qui a mesuré en fonction de la cholestérinémie, la résistance globulaire des Annamites sains, impaludés et hémoglobininuriques, les résultats sont les suivants en ce qui concerne les derniers :

1^o La valeur moyenne de la résistance à l'hypotonie est nettement inférieure à la valeur moyenne de la résistance normale (celle-ci est la même que chez les Européens).

Annamite sain	$H_1 = 44$	$H_2 = 38$	$H_3 = 32$
Annamite F.B.H.	$H_1 = 55$	$H_2 = 44$	$H_3 = 35$

H_1 désignant le début de l'hémolyse ; H_2 l'hémolyse centrale ; H_3 l'hémolyse totale, d'après les conventions classiques. A côté de la fragilité globulaire très marquée, Ott a trouvé une résistance normale. Mais cette résistance constitue l'exception alors que la fragilité paraît être la règle.

2^o La résistance des hématies des bilieux à la quinine est diminuée fragilité d'ailleurs élective à l'égard du formiate.

L'explication de l'hémoglobininurie en découle logiquement. Dans la fièvre bilieuse hémoglobininurique, il y a diminution de la cholestérine sanguine. Cette diminution entraîne comme conséquence une diminution de la résistance globulaire. C'est cet affaiblissement qui préparerait la crise hémoglobininurique en

rendant les hématies sensibles à l'action de divers agents toxiques ou chimiques apparaissant spontanément ou introduits à un titre quelconque dans l'organisme au cours d'un accès fébrile. C'est sur cette base que nous fonderons notre thérapeutique à la fois curative et prophylactique de la bilieuse hémoglobinurique. Puisqu'il y a hypocholestérinémie chez les bilieux, il est rationnel de suppléer à cette insuffisance, soit en apportant à l'organisme la cholestérine qui lui manque, soit en l'excitant à en produire davantage. Nous expliquerons les raisons pour lesquelles nous fûmes amené à opter pour cette dernière méthode. Les travaux de J. Carles et F. Leuret sur le rôle de la choline dans l'organisme nous ayant servi de guide, nous allons les rappeler tout d'abord.

CHAPITRE IV

Action du chlorhydrate de choline dans la tuberculose.

D'après Carles et Leuret, l'injection sous-cutanée de chlorhydrate de choline détermine entre autres phénomènes importants :

- 1^o une augmentation notable et constante du taux de la cholestérine sanguine, au moins toutes les fois que ce taux est inférieur à la normale ;
- 2^o un relèvement rapide de l'état général : les malades retrouvent l'appétit et le sommeil ; la température se régularise plus ou moins vite, et dans la majorité des cas, il y a un gain de poids important, souvent sensationnel.

Les auteurs ont été amenés à employer le chlorhydrate de choline à la suite des constatations suivantes que nous mettons également à profit dans le traitement de la bilieuse hémoglobininurique : « Donné par la voie buccale, le cholestérol à dose utile est mal absorbé et mal toléré. Il en est de même si l'on donne une trop grande quantité d'aliments générateurs de cholestérol,

tous difficiles à assimiler. Par voie sous-cutanée, on ne peut l'administrer que dissous dans l'huile et à dose vraiment insuffisante pour être efficace. Et puis, le cholestérol que nous faisons absorber par ces différentes voies est certainement différent comme qualité et comme action de celui que fabrique l'organisme lui-même. Quelle différence comme activité et comme puissance entre l'acide chlorhydrique que nous faisons absorber à nos malades et celui chimiquement pareil mais biologiquement si dissemblable que sécrète la muqueuse gastrique sous forme de suc d'appétit. Entre le cholestérol du sang et des tissus et le cholestérol ingéré ou injecté, il y a forcément la même différence biologique. » (*Progrès médical*, le 30 octobre 1930: Tuberculose et chlorhydrate de choline.)

Enfin, dans le *Bulletin général de thérapeutique* de 1930 (Traitement de la tuberculose par le chlorhydrate de choline), ces mêmes auteurs ont ajouté : « La cholestérine, élément antitoxique, est probablement après tout le simple témoin connu de beaucoup d'autres éléments voisins également antitoxiques. Comme la cholestérine, ils interviennent peut-être dans la lutte anti-infectieuse, et nous aurions tort de nous priver de leur action. En obligeant l'organisme à sécréter un excès de l'un, ne le ferons-nous pas bénéficier de la sécrétion des autres ? »

Nous allons voir maintenant comment agit le chlorhydrate de choline dans la bilieuse hémoglobinurique.

CHAPITRE V

Action du chlorhydrate de choline dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique.

Par les considérations précédemment développées, il est facile de se rendre compte des avantages qu'il y a à faire profiter les malades atteints de bilieuse hémoglobinurique du traitement par le chlorhydrate de choline. Il y a tout intérêt, comme on l'a vu, pour l'organisme à produire lui-même la cholestérine vivante qu'à recevoir du dehors une cholestérine qui certainement en diffère par sa qualité et son action.

Il n'y a vraiment pas à douter des bienfaits des injections d'huile cholestérinée dans la bilieuse hémoglobinurique. La preuve en a été fournie par le Dr Mathieu (*Bull. Soc. Médico-chirurg. de l'Indochine*, janvier 1931 : Les injections d'huile cholestérinée dans le traitement de la fièvre bilieuse hémoglobinurique) qui, avec ce traitement, a réussi à en abaisser la mortalité dans de fortes proportions. Mais la cholestérine en solution huileuse présente l'inconvénient d'être

lentement diffusible et par suite d'action forcément ralentie. Or dans une bilieuse hémoglobinurique, il est indiqué d'agir vite. De plus, comme l'a fait remarquer notre maître, le Dr de Raymond : « Il a paru rationnel de favoriser si possible la cholestérogénèse et d'activer ainsi artificiellement une excrétion naturelle de l'organisme que l'infection palustre sévère et les circonstances semblent avoir notablement amoindrie ». Ayant expérimenté pendant longtemps le chlorhydrate de choline dans la bilieuse hémoglobinurique, il a défini ainsi son action dans une communication parue dans le *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* du 9 mars 1932 : « Par lui, la cholestérogénèse est activée et le taux de la cholestérinémie étant remonté, l'hémolyse est immédiatement entravée. La diffusion et l'action du médicament sont extrêmement rapides. Evidemment, la choline ne peut avoir d'action que sur le processus hémolytique, mais c'est là le signe capital de gravité et la cause de la léthalité par l'énorme destruction globulaire qu'il détermine et l'obstruction du filtre rénal qui cesse de fonctionner en raison de l'amas de déchets globulaires qui l'encombre et le lèsent.

Néanmoins, les autres signes sont favorablement influencés, et la fièvre en particulier tombe rapidement, tandis que la diurèse se rétablit ».

CHAPITRE VI

Traitement de la fièvre bilieuse hémoglobinurique. Résultats.

Nous rapportons ci-dessous un certain nombre de cas de bilieuse hémoglobinurique, les uns quinquies, les autres spontanés, observés au Laos et dans la haute région du Tonkin, et traités par le chlorhydrate de choline. Le produit employé est la Biocholine qui existe dans les approvisionnements de l'Assistance médicale et qui a été mise à la disposition des médecins des régions palustres. Ces derniers ont eu l'obligeance de recueillir pour nous les observations, et nous tenons à leur exprimer ici tous nos remerciements.

Le traitement de base est constitué par la Biocholine à laquelle s'ajoutent des tisanes diurétiques. Les doses de Biocholine employées sont variables avec les médecins et la gravité des cas :

- 1 ampoule de 0,02 centigramme tous les 2 jours.
- 1 ampoule par jour.
- 2 ampoules par jour.

Il semble qu'il y ait tout avantage à employer deux ampoules par jour jusqu'à la disparition de l'hémoglobinurie et au rétablissement de la diurèse. Par la suite, une ampoule par jour doit suffire pendant la convalescence ; et enfin ultérieurement, une ampoule tous les 2 jours constituera un traitement de consolidation, en association ou non avec la quinine.

OBSERVATION I (De Pelmas-Laichau)

Cao-van-L..., caporal fourrier à la Garde Indigène à Laichau, entre à l'infirmerie de l'Assistance le 28 octobre 1931, à 16 h. 30. Température 40°5. Urines franchement « bitter » : Pas de vomissements. Douleur à la pression du foie. Il reçoit à son entrée une injection de Biocholine, à l'exclusion de tout médicament autre que des infusions diurétiques abondantes. Une heure après, les urines sont devenues rouges, et à 21 heures franchement claires et limpides. La température tombe. Le malade va bien les jours suivants et peut sortir le 2 novembre.

OBSERVATION II (De Pelmas-Laichau)

Ce même garde fait une rechute le 20 novembre suivant. Cette fois-ci, les vomissements bilieux sont abondants. Une injection de Biocholine est faite dès l'apparition de l'hémoglobinurie à 22 heures. Les urines émises à minuit (soit deux heures après), sont absolument claires. La teinte subictérique est très prononcée ; mais les urines restent claires et le malade ne sort de l'in-

firmerie que le douzième jour. Il est évacué par la suite sur le delta pour inaptitude à servir dans les postes insalubres.

OBSERVATION III (De Pelmas-Laichau)

Pham C..., garde indigène, entre à l'infirmierie le 27 novembre 1931, à 15 heures.

Température 40°. Urines « bitter ». Il reçoit une injection de Biocholine dès son entrée et des infusions. Urines claires une heure après. Convalescence lente, mais normale. Sorti le seizième jour d'hospitalisation.

OBSERVATION IV (De Pelmas-Laichau)

Bui-thi-L..., domestique, entre à l'hôpital le 3 décembre 1931 à midi. Température 38°6. Vomissements bilieux abondants. Urines « bitter ».

Une heure après l'injection de Biocholine, les urines sont nettement claires. Les vomissements ne cessent que le troisième jour. La convalescence est normale. Sortie de l'hôpital le septième jour, sur sa demande.

OBSERVATION V (De Pelmas-Laichau)

Un cinquième cas de bilieuse très grave s'est terminé par la mort trois jours après le début. L'hémoglobinurie s'arrêta néanmoins trois heures après l'injection de Biocholine.

OBSERVATION VI (Naudin-Hanoï)

Hoang-thi-L., 31 ans, entre dans le service le 3 décembre 1931, avec signes nets de bilieuse hémoglobinurique.

Température 39°2. Ictère. Vomissements bilieux. Urines sanglantes. Algies généralisées et asthénie marquée. Rate palpable et douloureuse à la palpation. Foie normal. Examen du sang : pas d'hématozoaires.

Cette personne avait déjà été traitée dans le service, deux mois et demi auparavant, pour un accès bilieux semblable, alors qu'elle arrivait de Lao-Kay. Déclare ne pas avoir quitté Hanoï depuis sa sortie, guérie de l'hôpital.

Température du 3 décembre 1931 : matin, 39°2 ; 16 heures, 36°5 ; 20 heures, 38°8.

Traitement. — Potion au CaCl_2 ; lavement au sérum physiologique ; sérum antivenimeux, 30 cmc.

Le 4 décembre, l'état demeure le même. Température matin, 38°4 ; 16 heures, 39°2 ; 20 heures, 38°. Injection de 2 cmc. de Biocholine.

Le 5 décembre, état nettement amélioré. Température : matin, 37°2 ; 16 heures, 37°5 ; 20 heures, 37°2. Ictère moins intense. Vomissements moins fréquents. Urines plus claires. Etat général nettement relevé.

Le 6 décembre, l'amélioration se poursuit. Température : matin, 37° ; soir, 37°1. Les vomissements ont cessé, les urines sont presque normales. Etat général meilleur.

Traitement. — Le 5 et le 6 semblable à celui du 4.

Le 7 décembre, la malade va bien. Plus de fièvre, plus de vomissements. Urines claires.

Les jours suivants, l'état de la malade est devenu normal et elle sort guérie le 12. Elle a reçu durant son séjour à l'hôpital six injections de Biocholine qui paraît avoir eu un effet certain et surtout rapide sur toutes les manifestations pathologiques de l'affection.

OBSERVATION VII (Do-xuan-Giu-Backan)

Ng-thi-U..., 30 ans, coolie, originaire de Nam Dinh, entre à l'hôpital le 11 décembre pour bilieuse hémoglobinurique. Elle a présenté de nombreux accès de paludisme depuis son arrivée dans la province. Hospitalisée une première fois du 16 octobre au 28 novembre 1931 pour paludisme et anémie consécutive à une première crise de bilieuse.

Le 9 décembre, elle eut un nouvel accès de fièvre et le soir du même jour, elle constata que, pour la deuxième fois, elle urinait « rouge comme du sang ».

Entre à l'hôpital le 11 décembre. On peut recueillir à ce moment 50 cmc. d'urines rouges, hémoglobinuriques. Température 38°5. Teint ictérique. Faiblesse et courbature généralisée. Inappétence. Nausées, pas de vomissements. Foie normal. Rate palpable sous le rebord costal.

Injection d'une ampoule de Biocholine. La malade émit encore dans la journée 500 grammes d'urines « porto ». Le soir, elle se sentit mieux, les urines se sont éclaircies. Température 37°3.

Le lendemain 12, urines jaune foncé mais ne présentant plus trace d'hémoglobine. L'ictère a également diminué. La malade n'accuse plus qu'une grande fatigue et entre en convalescence.

OBSERVATION VIII (Pham-gia-De-Sonla)

Pham-thi-Q..., annamite de Hanoï, hospitalisée le 29 décembre 1931, évacuée à l'infirmerie de Mai-Son.

La veille de son entrée à l'hôpital, elle a reçu à Mai-Son une injection de 500 cmc. de sérum artificiel et 2 cmc. d'huile camphrée.

A son entrée à l'hôpital : temp. 38°9, urine couleur rouge bitter, fortement albumineuse, ictère, mauvais état général.

Le premier jour, elle a reçu une piqûre d'huile camphrée 4 cmc. et une ampoule de Biocholine. La température s'est abaissée le soir à 38°1. Ses urines sont plus abondantes et d'un rouge encore foncé. La malade a pu dormir tranquillement toute la nuit.

Le deuxième jour, 30 décembre : temp., matin, 37°2, soir, 37°4. Ses urines se sont éclaircies. Etat général relevé. La malade a reçu une deuxième piqûre d'huile camphrée 0,20 et une ampoule de Biocholine.

Le 31 décembre, urines claires, aucune trace d'albumine. Température normale. Ictère diminue. Etat général très amélioré. Sort guérie dix jours après.

OBSERVATIONS IX et X (Pham-gia-De-Sonla)

Deux prisonniers sont atteints de bilieuse hémoglobinurique. Temp. 40°, urine rouge bitter, ictère, vomissements bilieux. Ils ont été traités par la Biocholine à raison de une ampoule par jour pendant quatre jours. Tous les symptômes disparaissent le cinquième jour, à partir duquel les malades ne reçoivent plus qu'une ampoule tous les deux jours.

Ces deux prisonniers ont été soignés exclusivement avec la Biocholine, sans sérum artificiel, ni sérum antivenimeux. Ils sont actuellement en pleine convalescence.

OBSERVATION XI (Ng-ba-Tung-Hoabinh)

Nguyen-van-Q..., écolier, 11 ans.

Antécédents personnels. — Rougeole, paludisme chronique.

Histoire. — Dans la nuit du 15 octobre 1931, vers 2 heures du matin, ayant été pris par un violent accès de fièvre, il absorba un comprimé de sulfate de quinine de 0,25. A 4 heures du matin, nausées, vomissements, céphalalgie, lumbago, puis urine couleur « madère ». Transporté à l'hôpital à 7 heures du matin.

Examen. — Température 38°9. Ictère généralisé. Grosse rate sensible à la palpation. Hépatomégalie. Vomissements bilieux fréquents. Pouls bon : 100 à la minute. Urines couleur « madère » : 200 cmc. environ, non albumineuses.

Traitement. — 16 octobre 1931 : à 7 heures du matin, injection de Biocholine, 1 ampoule ; thé lactosé, 1 litre.

A 9 heures, température 38°9. Vomissements, néant. Urines couleur orangée, 250 cmc.

A 11 heures, température 38°5. Urines couleur orangée, 150 cmc.

A 17 heures, température 37°8. Urines couleur jaune sale, 300 cmc.

A partir de 20 heures, sommeil tranquille, coupé seulement par des envies d'uriner. Mictions de nuit : 400 cmc. couleur ambrée, soit au total 1 l. 100 d'urines pour 24 heures. Il s'agit ici d'un sujet jeune dont le

bon état rénal devrait être considéré comme un des facteurs de guérison rapide.

Quantité de Biocholine employée : 1 ampoule. La fièvre tombe 10 heures environ après le traitement et l'hémoglobininurie 12 heures après. L'ictère ne disparaît qu'après 48 heures.

Le malade est sorti de l'hôpital entièrement rétabli le 20 octobre 1931, après avoir reçu seulement 1 gr. de poudre de quinquina par jour.

OBSERVATION XII (Ng-ba-Tung-Hoabinh)

Trinh-van-S..., 46 ans, tailleur.

Antécédents. — Opiomane, 14 ans de séjour à Hoabinh ; premier accès de paludisme 20 jours après son installation dans la région.

Histoire. — Nuit du 20 octobre 1931 : fièvre, violente céphalalgie, rachialgie intense, vomissements ; puis au réveil, urine noire comme du café.

Examen. — En plus des symptômes sus-signalés, ictère généralisé. Rate grosse, sensible à la palpation, foie gros. Etat syncopal. Température 39°6. Pouls filiforme. Traces d'albumine dans les urines.

Traitement. — Le 21 octobre 1931, à 9 heures du matin : injection de Biocholine, 2 ampoules ; injection d'huile comphrée, 0,20 ; thé sucré, 1 litre.

A 11 heures, aucune amélioration.

A 14 heures, urine « madère » 150 cmc. Température 39°.

A 16 heures, urine 220 cmc., rose sale. Température 38°2.

A 20 heures, température 37°9. Sommeil tranquille.

Le 22 octobre 1931, à 7 heures du matin, température 37°7. Urine rose 500 cmc. (miction de nuit). Subictère. Sensation de bien-être. Pouls faible, mais bien frappé.

Traitement. — Injection de Biocholine, 1 ampoule ; injection d'huile camphrée, 0,20.

A 11 heures, température 37°5. Urine, 250 cmc., jaune sale.

A 17 heures, température 37°. Urine, 300 cmc., jaune sale, chargée de dépôts blanchâtres.

A partir de 18 heures, sommeil tranquille.

Le 23 octobre 1931, à 7 heures, le malade se lève et attend la visite. Etat général bon. Pouls ferme et régulier. Température 37°. Léger subictère des conjonctives. Urine 400 cmc., couleur ambrée.

Le malade est sorti de l'hôpital le 30 octobre 1931, au matin, entièrement rétabli, après avoir reçu du 24 au 29, deux grammes de poudre de quinquina par jour.

OBSERVATION XIII (Ng-ba-Tung-Hoabinh)

Nu-thi-V..., 23 ans, fille d'un fonctionnaire à Chobo.

Antécédents. — Paludisme.

Histoire. — Syndrome de F. B. H. après injection de quinoforme intramusculaire.

Examen. — Délire. Dyspnée. Pouls misérable. Anémie prononcée. Après une injection d'huile camphrée de 0,20, la malade fut maintenue sur nos conseils à Hoabinh.

Le 14 novembre 1931, à 11 heures, température 40°2. Ictère foncé des téguments. Rate grosse. Vomissements bilieux. Urines « Amer Picon ».

Traitement. — Injection de Biocholine, 2 ampoules ; Vichy-Célestins, 1 bouteille.

De 13 à 17 heures, température 39°4. Deux mictions de 150 cmc. d'urines couleur « madère ». Plus de vomissements mais cœur toujours défaillant.

De 19 heures à 7 heures du matin du 15 octobre 1931, sommeil agité. Quatre mictions de nuit totalisant 600 cmc. d'urines couleur orangé.

A 7 heures, température 36°8. Etat général moins prostré. Dyspnée. Pouls irrégulier, assez bien frappé.

Traitement. — Biocholine, 1 ampoule, injection d'huile camphrée ; potion à la digitale ; Vichy-Célestins, 1 bouteille.

A 9 heures, urine couleur orangée, 250 cmc. environ. Tolère un bol de lait.

A 11 heures, urine couleur jaune sale, 250 cmc.

13 heures, urine couleur ambrée, 150 cmc.

De 14 heures à 17 heures, sommeil dérangé par la mère qui lui administra des drogues indigènes ou qui voulut l'alimenter.

A 19 h. 20, à notre grand étonnement, on nous annonça la mort de la malade qui aurait succombé brusquement à la suite d'une syncope cardiaque.

OBSERVATION XIV (Ng-ba-Tung-Hoabinh)

Dinh-van-C..., 31 ans, milicien retraité.

Antécédents. — Sept ans de séjour à Hoabinh dont trois dans la garde indigène. Premier accès de paludisme en 1922, après un mois de séjour dans la région. Sept fois hospitalisé pour paludisme et une fois pour bilieuse en 1928.

Histoire. — Le 8 décembre 1931, ayant eu un violent accès de fièvre, il avala comme d'habitude 0 gr. 50 de sulfate de quinine à 18 heures. Vers 23 heures : asthénie extrême, maux de tête insupportables, douleurs lombaires violentes, vomissements bilieux, urines rouges, puis délire. Ce dernier symptôme décida sa femme à l'amener à l'hôpital le 9 décembre 1931, à 15 heures, soit 16 heures environ après le début de la maladie.

Examen. — Délire. Pouls faible, 140. Gros foie, Grosse rate. Vomissements toutes les 5 ou 10 minutes. Ictère généralisé. Urine 20 cmc. couleur « Amer Picon ». Etat général mauvais.

Traitement. — Le 9 décembre 1931, à 15 heures : injection de Biocholine, 2 ampoules ; injection d'huile camphrée, 0,20 ; thé sucré, 1 litre.

De 15 à 24 heures, aucun changement. Température toujours à 39°5. Pouls mieux frappé. Vomissements plus fréquents. Agitation.

Le 10 décembre 1931, température 38°5 m. et 38°6 s. Pouls faible mais régulier : 100. Vomissements : néant à partir de 8 heures (soit 17 heures après le traitement). Ictère moins foncé. Urine 800 cmc. couleur « porto » (de 15 heures du 9, à 7 heures du matin du 10).

Traitement. — Injection de Biocholine, 1 ampoule ; injection d'huile camphrée, 0,20 ; tisane diurétique, 1 litre.

A midi, première miction, 300 cmc. couleur orangée. Température 37°6. Tolère 200 gr. de lait.

A 14 heures, température 37°4. Deuxième miction, 200 cmc. couleur rose.

A 17 heures, température 38°6. Même température durant toute la nuit. Deux mictions de nuit couleur rose,

600 cmc. (soit 1 l. 200 de midi du 10 à 7 heures du 11).

Le 11 décembre 1931, température 38°2. Pouls, 96. Ictère couleur champagne.

A 17 heures, température 36°4. Urine 400 cmc. couleur jaune foncée. Réclame à manger : un bol de potage au riz sucré. Sommeil à partir de 18 heures.

Le 12 décembre 1931, température 37°5 m. et 36°7 s. Etat général très amélioré. Plus d'ictère. Première miction à 7 heures : 500 cmc. couleur jaune clair.

Résumé. — Les vomissements ont disparu après 17 heures de traitement ; l'hémoglobinurie après 43 heures et l'ictère après 48 heures environ.

OBSERVATION XV (Ng-ba-Tung-Hoabinh)

Nguyen-van-L..., prisonnier détenu à Vuban.

Antécédents. — Rougeole, varicelle, paludisme chronique.

Histoire. — Evacué de Vuban pour F. B. H. dans la soirée du 10 décembre 1931. Arrivé à Hoabinh le même jour à 23 heures.

Examen. — Tendence syncopale. Dyspnée intense. Pouls dépressible, incomptable. Voix atone. Température 38°8. Ictère généralisé. Urine 100 cmc. couleur « maldère ». Grosse rate sensible à la palpation. Barre lombaire et céphalée intense.

Traitement. — Le 10 décembre 1931, à 23 heures : injection de Biocholine : 2 ampoules ; injection d'huile camphrée : 0,20 ; thé lactosé : 1 litre.

Sommeil agité par des cauchemars.

Le 11 décembre 1931 : Etat prostré. Pouls dépressible.

température 38°. Urine « madère » moins foncée : 220 cmc. (y compris mictions de nuit). Ictère.

Traitement. — Injection de Biocholine : 1 ampoule ; injection d'huile camphrée : 0,20 ; thé lactosé : 1 litre.

A 10 heures du matin : température, 38°. Pouls toujours dépressible. Urine orangée : 60 cmc.

De 10 heures à 17 heures, aucun changement, à part la température qui est tombée à 37°9 à 17 heures. Urine orangée pour toute la journée du 11. Enfin, la température tombe à la normale à partir du 12. L'urine est ambrée à partir du 13 et limpide les jours suivants.

OBSERVATION XVI (Ng-ba-Tung-Hoabinh)

Bui-van-C..., 18 ans, prisonnier.

Antécédents. — Rougeole, variole, paludisme chronique.

Histoire. — Alors bien portant, C... fut amené de Vuban sous escorte à Hoabinh (55 kilomètres à pied). Le malade a eu au cours de cette longue étape de violents accès de fièvre. Arrivé à Cun (6 kilomètres de Hoabinh) le malheureux s'est aperçu qu'il émettait de l'urine rouge. En même temps, il fut secoué par des vomissements bilieux et très gêné dans sa marche par une barre lombaire.

Examen. — Soumis à notre visite le 8 janvier 1932, il présenta les symptômes suivants : température 38°6. Barres frontale et lombaire. Vomissements bilieux toutes les cinq minutes. Ictère très foncé des téguments. Grosse rate, douloureuse à la palpation. Gros foie. Dyspnée. Pouls dépressible, irrégulier. Délire. Urine couleur « Amer Picon » : 100 cmc. environ non albumineuse.

Traitement. — Le 8 janvier 1932, à 8 heures : injection de Biocholine, 2 ampoules ; injection d'huile camphrée, 0,20 ; thé lactosé, 1 litre.

De 8 heures à 14 heures, aucun changement.

A 16 heures, température $37^{\circ}9$. Vomissement : néant. Pouls faible : 100. Urine « madère » : 150 cmc.

A 20 heures : urine « madère » 140 cmc. Sommeil agité. Miction de nuit : 500 cmc.

Le 9 janvier 1932 : température 37° m. et $37^{\circ}7$ s. Pouls bon : 80. Urine « madère » moins foncée : 1 litre pour toute la journée.

Traitement. — Injection de Biocholine, 1 ampoule ; injection d'huile camphrée, 0,20 ; thé lactosé, 1 litre.

Le 10 janvier 1932, état général meilleur, mais toujours affaibli. Température $36^{\circ}7$ m. et $36^{\circ}6$ s. Urine « madère » 1.800 cmc. pour toute la journée. Pouls régulier : 80.

Traitement : Thé lactosé. Repos.

Le 11 janvier 1932. Urine : 750 cmc. couleur « madère » moins foncée que les jours précédents. Pouls bon.

Traitement. — Repos et tisane diurétique : 1 litre.
Le 12 janvier 1932, subictère, pouls bon, urine couleur orangée.

Traitement. — Injection de Biocholine, 1 ampoule ; thé lactosé, 1 litre.

Urine couleur rose pour toute la journée, 2 l. 500.

Le malade est sorti de l'hôpital le 18 janvier, les urines étant claires et limpides le 16.

OBSERVATION XVII (Ng-ba-Tung-Hoabinh)

Ng-van-S..., 22 ans, garde n°...

Antécédents. — Paludisme chronique. Six mois de séjour à Chobo.

Histoire. — Deux heures après l'ingestion de deux comprimés de sulfate de quinine, syndrome de F. B. H. Vomissements. Barres frontale et lombaire. Température 39°6. Hospitalisé le 16 janvier 1932, à 15 heures.

Examen. — Grosse rate, douloureuse à la palpation. Foie dépassant les fausses-côtes de deux travers de doigt. Pouls rapide : 120. Ictère généralisé. Urine couleur rose sale, non albumineuse.

Traitement. — Injection de Biocholine, 2 ampoules ; thé lactosé, 1 litre.

Le 16 janvier 1932, à 17 heures, aucun changement ; à 20 heures, température 39°, urine 80 cmc., sommeil agité.

Le 17 janvier 1932 : ictère moins foncé. Température 36°4 m. et 37° s. Pouls, 80, ferme et régulier. Urine, 350 cmc. (mictions de nuit) couleur légèrement rose.

Traitement. — Injection de Biocholine, 1 ampoule. A midi : urine, 250 cmc. couleur jaune sale, puis ambrée le soir.

Le malade entièrement remis est sorti de l'hôpital le 29 janvier 1932.

OBSERVATION XVIII (Ng-huy-Quynh-Hoabinh)

Ng-van-K..., garde n°..., 31 ans, originaire de Phuluu (Hadong), en service à Hoabinh.

Entré le 16 avril 1932 à l'hôpital provincial pour

F. B. H. Ce garde a fait un séjour de six mois à Chobo et 14 mois à Hoabinh. Paludisme chronique.

Histoire. — Violent accès de fièvre suivi de vomissements fréquents. Maux de tête insupportables. Lumbago. Urine « madère » dans la nuit du 15 avril 1932.

A son entrée : température 39°. Pouls régulier à 120. Pas de vomissements, mais nausées. Urine « madère » 10 cmc. Subictère.

Le 16 avril 1932, à 9 heures : injection de Biocholine, 1 ampoule ; thé lactosé, 1 litre.

A 11 heures, température 38°4. Urine : néant.

A 13 heures, température 37°9. Urine jaune foncé sale, 150 cmc.

A 17 heures, température 36°9. Urine jaune foncé, 60 cmc.

A partir de 20 heures, sommeil tranquille. Mictions de nuit, 600 cmc.

Le 17 avril 1932, température 36°2. Urine ambrée foncée, 600 cmc.

Injection de Biocholine, 1 ampoule ; thé lactosé, 1 litre.

Le 18 avril 1932, température 36°2. Urine couleur jaune paille, 750 cmc. Guérison.

OBSERVATION XIX (Ng-huy-Quynh, Hoabinh)

Bui-N..., garde indigène, 27 ans, originaire de Nam-dinh, actuellement en service à Hoabinh.

Entré le 30 avril 1932 à l'hôpital pour F. B. H.

Antécédents. — Séjour de quatorze mois à Hoabinh. Paludisme chronique.

Histoire. — Violent accès de fièvre accompagné de

vomissements fréquents. Maux de tête tenaces. Lumbago intense. Urine « porto » dans la journée du 30. Douleurs à la miction.

A son entrée : température $39^{\circ}9$. Pouls régulier à 120. Vomissements répétés liquides, puis bilieux. Urine « porto », 20 cmc. Subictère.

Le 30 avril 1932, à 16 heures : injection de Biocholine, 1 ampoule ; thé lactosé, 1 litre.

A 20 heures, température $38^{\circ}8$. Urine foncée, 50 cmc. Vomissement néant. Nuit tranquille.

Le 1^{er} mai 1932, température $37^{\circ}5$ à 8 heures du matin. Urine jaune foncé sale, 200 cmc. Deuxième injection de Biocholine. Thé lactosé.

A 15 heures, température $37^{\circ}6$. Urine jaune foncé, 100 cmc. Etat général très amélioré. Nuit tranquille. Mictions de nuit, 500 cmc.

Le 2 mai 1932, thé lactosé 1 litre. Suppression de Biocholine. Température $36^{\circ}6$ le matin et $36^{\circ}6$ le soir. Etat général satisfaisant.

Le 3 mai 1932, nouvelle poussée à 38° . Troisième injection de Biocholine, 1 ampoule. Thé lactosé, 1 litre. Le soir, température $37^{\circ}6$. Urine jaune paille, 800 cmc. Convalescence.

OBSERVATION XX (Ng-huy-Quynh, Hoabinh)

Lê-van-L..., prisonnier, 23 ans.

Entré le 10 mai 1932 pour F. B. H. Ce prisonnier est venu de Vuban, poste très infesté de paludisme. Il a fait le voyage comme porteur et à pied sous le soleil. A fait un séjour de un mois à Hoabinh et de sept mois à Vuban. Paludisme chronique.

Histoire. — Violent accès de fièvre suivi de vomissements fréquents et bilieux. Maux de tête intenses. Rachialgie et lombalgie. Etourdissement et subictère. Urine « porto » dans la journée du 10.

A son entrée : température $39^{\circ}4$. Pouls régulier à 120. Vomissements bilieux fréquents. Urine 20 cmc., rouge noire.

Le 10 mai 1932 : injection de Biocholine, 1 ampoule ; eau lactosée, 1 litre.

A 20 heures, température 39° . Nuit agitée. Urine couleur foncée, 300 cmc.

Le 11 mai 1932, température 37° le matin et $37^{\circ}4$ le soir. Urine 500 cmc., couleur rouge.

Injection de Biocholine, 1 ampoule matin et soir ; eau lactosée, 1 litre.

Le 12 mai 1932, température $36^{\circ}5$ le matin et 39° le soir. Vomissements répétés. Urines plus claires, 600 cmc. Même traitement.

Le 13 mai 1932, température $36^{\circ}4$ le matin et $38^{\circ}6$ le soir. Urine encore rougeâtre, 750 cmc. Amélioration de l'état général.

Le 14 mai 1932, température 37° le matin et 37° le soir. Etat général très satisfaisant. Urine jaune foncé, 750 cmc.

OBSERVATION XXI (Tran-van-Ninh, Thaïnguyen)

Ng-phu-A..., garde n° ...

Antécédents. — Paludisme chronique.

Histoire. — Sujet originaire de Hung-Yen. Trois ans de séjour à Thaïnguyen, dont vingt-un mois à Dinhca, où il a présenté en tout quatre accès de fièvre intermittente.

Le 11 mai 1932, il fut admis à l'hôpital indigène de Thainguyen pour paludisme. Température 37°4. Rate percutable. Etat général peu brillant. Il a reçu en tout cinq injections de quinine intramusculaire de 1 gramme, quand le matin du 15, la température qui était tombée à la normale, remonta à 37° pour atteindre 40°1 l'après-midi. En même temps, il y avait ictère, hémoglobinurie, grande fatigue et courbature. Les injections de quinine furent arrêtées immédiatement. On fit au malade 1 litre de sérum artificiel en injection et 500 grammes en lavement.

Le 16, on fit la première injection de Biocholine. La température tomba à 37°2 le matin ; et le soir il y eut une légère ascension à 37°9. Il a été fait en tout 6 injections de Biocholine, une tous les deux jours. La température baisse peu à peu. Mais le matin du 19, le malade présenta encore une poussée à 39°1.

Le 20, troisième injection de Biocholine, la température revint à la normale pour s'y maintenir définitivement. Les urines redeviennent normales également. Le teint s'éclaircit chaque jour davantage.

Le 26, fut faite la sixième et dernière injection de Biocholine.

OBSERVATION XXII (Tran-van-Ninh, Thainguyen)

Ng-duc-C., 23 ans, instituteur à Trangxa (Dinhca).

A Trangxa, il a présenté de nombreux accès de fièvre intermittente.

Histoire. — La maladie débuta le 20 mai 1932 vers 15 heures à Trangxa par une poussée fébrile accompagnée de selles bilieuses, d'urines hémoglobinuriques et

d'un état semi-comateux. Transporté à l'hôpital de Thainguayen le 22, le malade sortait alors de sa torpeur, mais les signes de bilieuse étaient au complet : ictère franc, quelques vomissements, trois selles bilieuses, urines hémoglobinuriques et légèrement albumineuses. Température 37°3. Le moral était mauvais ; le malade était très pessimiste sur l'issue de sa maladie.

Le 22, la première injection de Biocholine fut faite, avec comme adjuvants, un lavement de sérum (500 gr.) et de l'eau chloroformée qui calma les vomissements. Nous continuâmes la Biocholine dans les jours qui suivirent, une injection tous les deux jours.

La température revint à la normale tous les matins ; mais les après-midi, il y eut toujours une légère ascension au-dessus de 37°, et deux fois au-dessus de 38°. Il en fut ainsi jusqu'au 27 mai, à partir duquel les urines furent parfaitement claires. Mais le soir du 27, la température remonta à 38°8, et le lendemain les urines redevinrent hémoglobinuriques.

Le 28, fut faite la quatrième injection de Biocholine ; la température atteignit encore 39°1 dans l'après-midi.

Du 29 mai au 1^{er} juin, la température se maintint normale le matin avec pendant l'après-midi une légère ascension au-dessus de 37°.

A partir du 2 juin, la température matinale et vespérale devint parfaitement normale ; les urines cessent d'être hémoglobinuriques. L'albumine a également disparu ; l'ictère est beaucoup moins prononcé, mais le sujet est d'une pâleur extrême et il a beaucoup maigri.

La septième et dernière injection de Biocholine fut faite le 3 juin.

Guérison.

OBSERVATION XXIII (Pham-gia-De, Sonla)

Hoang-van-H..., sergent de la garde indigène, entré le 20 mars 1932 pour F. B. H. avec tous les symptômes classiques.

Une injection de Biocholine (1 ampoule par jour) décolore les urines 8 heures après. Le troisième jour, les urines se sont complètement éclaircies et l'examen ne révèle aucune trace d'albumine.

A partir du quatrième jour, une ampoule de Biocholine tous les jours. Le malade est actuellement en pleine convalescence.

OBSERVATION XXIV (Pham-gia-De, Sonla)

Tran-cong-Dien, garde indigène, en service à Chochu, est atteint d'un violent accès de paludisme le 27 juin (schizontes de *Falciparum* très nombreux).

Le 28, syndrome de F. B. H. Evacué le 1^{er} juillet sur l'hôpital de Thainguyen.

A son arrivée : asthénie extrême, vomissements, ictère accusé. Température 39°4. Urines rares, couleur « Pi-con », albumineuses. Barre lombaire. Pouls défaillant.

Première injection de Biocholine. Lavement de sérum.

Le 2 juillet, température 39°. Même état. Même traitement.

Le 3 juillet, température 36°5. Amélioration légère. Même traitement.

Le 4 juillet, température 36°5-38°1. Urines plus abondantes, moins teintées. Etat général meilleur.

Le 5 juillet, température 36°6. Urines abondantes et claires.

Le malade entre en convalescence.

OBSERVATION XXV (Pham-gia-De, Sonla)

Un cas de F. B. H. chez un prisonnier politique. Deux injections de Biocholine pratiquées à raison de une par jour, ont amené la disparition complète d'hémoglobinurie et ensuite la convalescence du malade qui a eu antérieurement deux accès de bilieuse hémoglobinique.

OBSERVATION XXVI (Pham-gia-De, Sonla)

Un autre cas de F. B. H. peu grave, chez un tirailleur du poste militaire de Dien-bien-phu. Le lendemain de la première injection de Biocholine et du premier jour de la maladie, les urines se sont éclaircies. Après la troisième injection, les urines ne contiennent plus d'hémoglobine.

OBSERVATION XXVII (Pham-gia-De, Sonla)

Tran-van-V..., charpentier, évacué de Muong-Te le 27 juin 1932 avec : température 38°6, asthénie, ictère, urines « bitter », oligurie, état saburral des voies digestives, pas de vomissements, foie sensible à la palpation, rate débordant le rebord costal.

Traitement. — Injection d'huile camphrée ; lavement salé ; citronnelle ; injection de Biocholine le 27 et le 29 juin. Douze heures après la première injection, les

symptômes s'amendent. Température les jours suivants : 37°7, 37°2, 37°5, 37°. Les urines sont normales.

Le malade est en voie de guérison.

OBSERVATION XXVIII (Pham-gia-De, Sonla)

Do-trong-D..., sergent de la garde indigène, hospitalisé le 30 mai pour F. B. H. grave. Température 40°6, ictère; urines d'un noir de café, fortement albumineuses, vomissements bilieux, foie congestionné. Aucun symptôme particulier du côté des poumons. Embarras gastro-intestinal très marqué.

La Biocholine, à raison d'une ampoule par jour, n'a donné aucun résultat. Le quatrième jour, j'ai dû avoir recours au sérum antivenimeux et au sérum artificiel hypertonique, et n'ai également obtenu aucun résultat. Finalement, le malade est décédé le cinquième jour, emporté par un accès pernicieux comateux.

OBSERVATION XXIX (Hôpital de Hoabinh)

Ng-van-A..., 20 ans, domicilié à Hoabinh, entré le 29 juin pour F. B. H.

Histoire. — Accès de fièvre à 39°. Mauvais état général. Ictère. Céphalée violente. Sueurs abondantes. Pouls régulier à 120. Vomissements bilieux. Urines, 250 cmc., couleur « porto ».

Le 29 juin 1932, à 8 heures : injection de Biocholine, 1 ampoule ; thé lactosé, 1 litre.

Le soir, température 39°. Même traitement.

Le 30 juin, à 8 heures, température 37°6. Même traitement avec en plus potion tonique, 100 grammes.

Le soir, température 36°6, urine « madère », 500 cmc. Etat général très amélioré. L'ictère diminue. Pas de vomissements. Sommeil tranquille.

Le 1^{er} juillet, à 8 heures, température 37°6. Même traitement. Urines couleur « madère », 750 cmc. Le soir, température 39°.

Le 2 juillet, à 8 heures, température 38°1. Amélioration sensible de l'état général. Mictions de nuit, 750 cmc., couleur jaune sale. Le soir, même traitement.

Les jours suivants, la température continue à se maintenir au-dessus de 38°, mais les urines augmentent de quantité et se clarifient peu à peu.

Le 5 juillet, urines 1 litre, couleur jaune paille.

Sorti le 7 juillet très amélioré pour être ramené au delta.

OBSERVATION XXX (Bigot, Caobang)

Thi-Yet, 25 ans, est envoyée le 31 mai à l'hôpital de Caobang avec le diagnostic de paludisme. Température à l'entrée, 36°7. La malade raconte qu'elle avait de la fièvre avec frissons depuis une semaine.

On lui donne 1 gramme de quinine par la bouche. Le soir, vers 15 heures, un accès à 39°6 fait ordonner une injection intramusculaire de 0 gr. 50 de quinine. Le soir même et le lendemain matin, émission de 250 cmc. d'urines rouge malaga très albumineuses. Vomissements nombreux dans la nuit. Teint subictérique et conjonctives jaunes. Foie un peu gros ; rate grosse. Pas de rachialgie.

L'unique traitement ordonné est : Biocholine 0,02.

Le 2 juin, Biocholine, 0,02.

Le 3 juin, urines claires le matin. Température 37°1. Ordonné : quinine intramusculaire, 0,50. A 14 heures, urines sanglantes, vomissements nombreux. La température atteint à 17 heures 40°. Injection de 250 cmc. de sérum physiologique.

Le 4 juin, Biocholine, 0,02.

Le 5 juin, Biocholine, 0,02. Température 37°3 le matin et 37°6 le soir. Les urines sont claires.

Le 6 juin, Biocholine, 0,02. Quinine par la bouche, 0,50. Stovarsol, 0,25. Le soir, température 38°2, mais urines claires. Comme elles sont peu abondantes, il est pratiqué une injection de 250 cmc. de sérum physiologique.

Le 7 juin, quinine ore, 0,75. Stovarsol, 0,50. Température 38°8 et 38°4.

Le 8 juin, quinine ore, 0,75. Stovarsol, 0,50. Température 37°3 le matin et 39° le soir. Ordonné : 0,50 de quinine intramusculaire et 4 grammes de chlorure de calcium en potion.

Le 9 juin, température 38°2 le matin, urines claires. Ordonné : quinine ore, 1 gramme et intramusculaire 0,50, avec potion au chlorure de calcium (4 gr.). A midi, émission d'urines rouges sanglantes. A 16 heures, Biocholine, 0,02.

Le 10 juin, température 38°1 le matin et urines claires. Biocholine, 0,02. Quinine ore, 1 gramme. Stovarsol, 0,50.

Le 11 juin, urines claires. Même traitement. Diarrhée dans la journée.

Le 12 juin, Biocholine, 0,02. Quinine ore, 1 gramme. Malade très anémiée et faible. Température au-dessus de 38°. Ordonné : 200 grammes de foie cru

Le 13 juin, Biocholine, 0,02. Quinine ore, 1 gramme. Foie cru, 200 grammes.

Le 14 juin, quinine 1 gr. 50. Urines abondantes et jaunes. Troubles gastro-intestinaux attribués à l'ingestion de foie cru qui est supprimé.

Le 15 juin, température 38°1 à 38°9. Une douzaine de selles. L'examen des selles révèle la présence d'amibes dysentériques.

Le 16 juin, émétine 0,08. Quinine ore, 1 gr. 50. Stovarsol, 0,50. Le traitement à l'émétine améliore rapidement la situation.

Le 19 juin, la malade, pour la première fois, se sent affamée. Elle fait ce jour-là un accès à 38°5 et un autre à 38°8 le 26.

A partir du 26 juin, la température n'atteint plus 38°; et à partir du 4 juillet jusqu'au 19 juillet, date de la sortie, la température reste au-dessous de 37°, sauf deux fébricules le 9 et le 11 à 37°8 et 37°9.

En résumé, la Biocholine a nettement arrêté dans un minimum de temps, des émissions d'urines sanglantes. Ces émissions ont été provoquées deux fois par la quinine intramusculaire à doses faibles (0,50), alors que des doses de 1 gr. 50 par voie buccale ont toujours été parfaitement supportées. Il aurait été intéressant d'expérimenter vers le 19 juillet si l'injection intramusculaire de 0,50 de quinine aurait encore provoqué l'émission d'urines sanglantes : nous ne nous sommes pas cru autorisé à le faire.

OBSERVATION XXXI (Leca, Laos)

Tran-van-B... coolie, 26 ans, habitant à Xieng-Kouang, demande à être hospitalisé le 5 octobre 1931 parce qu'il urine très foncé.

Histoire. — A présenté deux forts accès de fièvre une dizaine de jours avant ; a pris à ce moment deux comprimés de quinine par jour d'accès. Il en a pris quatre, deux jours avant son admission et deux autres le matin même. A noter que, la veille, il a passé plus d'une heure dans l'eau jusqu'aux genoux.

Examen. — Pâleur et subictère des conjonctives ; asthénie ; foie non augmenté de volume mais réagissant à la palpation ; grosse rate un peu douloureuse ; urine très foncée « bitter », non albumineuse.

Traitement. — Premier jour, Biocholine 0,02 ; eau lactosée adrénalinée ; potion au chlorure de calcium ; digitaline, 5 gouttes.

Deuxième jour, aucun changement notable. Même traitement, moins Biocholine.

Troisième jour, nette amélioration, les urines se sont éclaircies. Biocholine, 0,04.

On cesse dès lors la Biocholine. Le malade va de mieux en mieux et demande à sortir le 11 octobre.

OBSERVATION XXXII (Leca, Laos)

Le même Annamite est atteint le 13 novembre du même syndrome bilio-hémoglobinurique atténué : urines très foncées, contenant un peu d'albumine ; asthénie très marquée ; température 37°2. Pl. Vivax dans le sang.

La Biocholine est donnée seule cette fois avec de l'huile camphrée et de l'eau lactosée adrénalinée. En moins de douze heures, les urines s'éclaircissent. La guérison est complète le 22.

OBSERVATION XXXIII (Berret, Haiduong)

Nguyen-van-D..., 34 ans, cultivateur, est entré à l'hôpital provincial de Haiduong pour douleur de l'hypocondre droit, le 16 juillet 1930.

Accès palustres après un court séjour à Phu-Ho (Phutho) et à Phuonglam (Hoabinh).

La maladie actuelle date de dix jours. Début insidieux par pesanteur, puis douleurs sourdes à l'hypocondre droit avec irradiations vers l'épigastre ; pesanteur et douleurs accompagnées de fièvre avec ictère.

Comme l'état reste inchangé, malgré urotropine et calomel, alors que la température se maintient entre 38°4 et 40° avec frissons durant les 19, 20 et 21 juillet, nous avons prescrit du 22 au 27, en raison des antécédents paludéens du malade, des injections de chlorhydrate de quinine de 0,50 par jour, qui ont fait tomber la température vers la normale et amélioré l'état du malade.

Mais le 28 juillet, au matin, nous notons le syndrome classique d'une F. B. H. : température à 39° avec état délirant, vomissements bilieux, urines couleur « porto » d'environ 20 cmc., ictère généralisé, barres frontale et lombaire. Nous instituons le traitement à la Biocholine.

A 10 heures, injection de Biocholine, 2 ampoules ; huile camphrée, 0,20 ; thé lactosé, 1 litre.

A 15 heures, première miction, 100 cmc. d'urine « porto ».

A 18 heures, deuxième miction, 200 cmc. d'urine « porto ».

A 20 heures, température 37°1. Urine 330 cmc. couleur orangée. Sommeil agité par cauchemars. Pas de mictions de nuit.

Le 29 juillet, injection de Biocholine, 1 ampoule ; thé lactosé, 1 litre.

L'urine est limpide dès le 31 juillet. Le malade est sorti le 12 août entièrement rétabli. En définitive, ce malade qui est entré avec des symptômes d'angiocholite, peut-être d'origine paludéenne, mais sans hématozoaires dans le sang, a fait en cours de traitement une bilieuse hémoglobinurique due sans doute aux injections de quinine, laquelle bilieuse a guéri à la suite de trois injections de Biocholine.

OBSERVATION XXXIV

(Service de clinique interne de l'hôpital indigène
du protectorat)

Vu-duc-K..., chef de chantier des T. P. est évacué de Phu-Lang-Tuhong pour syndrome aigu de F. B. H. le 24 août 1932.

Fortement impaludé sur les chantiers de la route An-chau-Dinhlap, il a eu de nombreux accès de fièvre depuis deux ans.

L'affection actuelle date de la veille au soir. Début par un violent accès de fièvre (40°5) avec frissons, barre lombaire, urines « picon » rares. A reçu immédiatement une injection de 0,02 de Biocholine. Evacué sur Hanoi le soir même.

Le 25 août, température 39°9. Pouls 120. N'a pas uriné depuis la veille. Foie gros et douloureux. Rate palpable. Ictère. Délire. Abattement extrême.

Urine abondamment dans la journée, 800 cmc. d'urines claires.

Traitement. — Biocholine. Diurétique.

Le 26 août, température 39°5. Pouls 120. Ictère accusé. Délire. Stupeur extrême. Urines abondantes, non hémoglobinuriques. Hématozoaires dans le sang : négatif.

Dosage de la cholestérine sanguine (prélèvement de la veille) : 0,44 0/00. Même traitement.

Le 27 août, température 37°7. Pouls 100. Urines normales. Le malade se réveille de sa torpeur. L'ictère seul persiste. Même traitement.

Le 28 août, le malade entre en convalescence. Température 36°5. Asthénie. Ictère encore accusé. On continue la Biocholine à raison de 0,02 tous les jours.

Le 6 septembre. Dosage de la cholestérine sanguine : 1 gr. 80 0/00.

Le malade est mis excéat le 7 septembre. Il a reçu en tout quatorze injections de Biocholine. Dès la première, l'hémoglobinurie a été arrêtée. Le taux de la cholestérine sanguine est passé de 0 gr. 44 en pleine crise à 1 gr. 80 après douze injections.

OBSERVATION XXXV

Ng-van-K..., garde, 33 ans, originaire de Nam-Dinh, en service à Hoabinh.

Entré le 8 août 1932 pour F. B. H.

Antécédents. — Paludisme chronique. Séjour de deux mois et demi à Hoabinh, de dix mois à Chobo et de nouveau quatre mois à Hoabinh.

Histoire. — Accès de fièvre à 39°8 avec mauvais état général, ictère, agitation, maux de tête violents, sueurs abondantes. Transporté à l'hôpital vers 15 heures.

Le 8 août, urine couleur « picon », 250 cmc. Pouls régulier à 100.

Traitement. — Injection de Biocholine, 1 ampoule ; injection d'huile camphrée, 4 cmc. ; eau lactosée, 1 litre.

Le 9 août, température 38°9 le matin et 39°5 le soir. Pouls à 120. Grande agitation. Rachialgie. Douleur à la miction. Ictère prononcé. Urine moins foncée, 2 litres. Même traitement.

Le 10 août, grande amélioration de l'état général. Température 37°6 le matin et 37°8 le soir. Urine moins foncée, 1 litre. Même traitement.

Le 11 août, amélioration sensible de l'état général. Urine, 2 litres, couleur jaune foncé. Même traitement.

Le 12 août, température 36°7 le matin et 36°9 le soir. Pouls 80, bien frappé. Etat général satisfaisant. Le malade peut se lever et s'alimenter. Urine couleur jaune paille, 2 litres et demi. Même traitement.

Le 13 août, le malade est évacué sur l'hôpital du Protectorat de Hanoï pour achever sa convalescence et pour être affecté ensuite dans un poste du delta.

A la suite de toutes ces observations, nous ne faisons qu'une remarque : dans le paludisme aigu, en région endémique de bilieuse, chez les sujets gravement atteints, il faut se méfier du traitement quinique, injection ou ingestion, l'accès hémoglobinurique survenant peu après. L'observation XXX en est un exemple démonstratif.

Mickaniewsky (in *Bull. Soc. Méd. Chir. Indochine*, septembre 1931) est allé plus loin encore : « Le traitement de la forme bilieuse, hémoglobinurique du paludisme malin n'est point terminé quand le malade est guéri. La convalescence est en effet longue et pénible ;

la rechute toujours à craindre, même longtemps après l'atteinte. Il faut donc éviter toute imprudence, surtout les refroidissements, ne pas prendre de quinine avant des mois. »

Nous ne croyons pas qu'il faille pousser si loin l'abstention, surtout après un traitement cholinique bien conduit.

Résultat.

Sur les 35 cas rapportés, il y a 3 décès, soit un peu plus de 8 %. La mortalité qui normalement oscille entre 25 et 30 % est ainsi très diminuée par le chlorhydrate de choline.

Ce résultat est d'autant plus appréciable qu'il concerne des malades annamites de la haute région du Tonkin, double facteur (race, climat) qui aggrave le pronostic d'une affection déjà sérieuse par elle-même, et particulièrement sévère chez l'Annamite peu résistant au paludisme et à ses complications.

CHAPITRE VII

Traitement préventif de la fièvre bilieuse hémoglobínurique

Chez les paludéens en plein accès aigu, évoluant ou non en milieu endémique, il y aurait avantage, selon nous, à associer à la quinine le chlorhydrate de choline qui, fournissant aux globules rouges la cholestérine qu'ils renferment en quantité insuffisante, a pour effet de les rendre plus résistants à toute influence (froid, chaleur, fatigue, etc...) qui, sur un organisme non soumis à ce traitement, déclencherait éventuellement un accès d'hémoglobínurie. Cette association quinine-choline est indiquée non seulement dans les cas de paludisme aigu, mais encore dans le paludisme chronique où l'hypocholestérinémie est de règle.

Les doses de chlorhydrate de choline employées doivent être de 0,02 ctg. par jour dans le paludisme aigu, de 0.02 ctg. tous les deux jours dans le paludisme chronique.

L'accroissement important des cholestérols sanguins que réalise ce traitement, constituant à la fois un facteur de résistance organique et de résistance globulaire impose une thérapeutique qui, tout en étant inoffen-

sive, a le double mérite de relever l'état général et de mettre les malades à l'abri de l'hémolyse.

Le chlorhydrate de choline doit, au même titre que la quinine et l'arsenic, entrer dans la pratique courante de la cure du paludisme aigu et chronique.

Conclusion.

En résumé, le chlorhydrate de choline s'est révélé comme un médicament extrêmement précieux dans le traitement de la fièvre bilieuse hémoglobinurique ainsi que l'attestent les observations ci-dessus.

C'est de plus un adjuvant très utile dans la cure quinique du paludisme aigu et chronique, d'abord parce qu'il paraît avoir une action antithermique réelle, ensuite parce qu'il relève le taux des cholestérols sanguins dont la diminution est importante dans le paludisme, et que, à ce titre, il peut être regardé comme un préventif puissant de la bilieuse hémoglobinurique dans laquelle l'hypocholestérolémie est extrême.

L'innocuité absolue du produit et l'absence de contre-indications sont deux avantages importants permettant de le mettre entre toutes les mains. Il est donc à souhaiter que son usage dans les régions palustres soit aussi largement répandu que possible.

Vu : le Président de la thèse,
L. TANON.

Vu : le Doyen de la Faculté,
ROUSSY

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Achard.* — Troubles des échanges nutritifs, Tome II, chapitre Cholestérine).
- Achard et Saint-Girons.* — Fièvre bilieuse hémoglobinurique. Remarque sur la pathogénie de l'hémoglobinurie (Bull. et Mémoires Soc. Médic. des Hôpitaux Paris, 1912).
- Alain.* — Fièvre bilieuse hémoglobinurique (Annales de médecine et de pharmacie coloniales janvier, mars 1930).
- Blanchard.* — Sur la pathogénie de l'hémoglobinurie dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique (Bull. de la Soc. Path. Exo., 10 juin 1931).
- Blanchard et Lefrou.* — Présence de spirochètes dans le sang d'un Européen atteint de fièvre bilieuse hémoglobinurique. Le problème étiologique de cette spirochétose (Bull. Soc. Path. Exo., octobre 1922).
- Bordes.* — Notes sur les albumines et la cholestérine du sérum sanguin chez les paludéens chroniques de race annamite (Presse médicale, 25 nov. 1931).
- Boye.* — Emploi du sérum antivenimeux de Calmette dans le traitement de l'hémoglobinurie (Annales de médecine et de pharmacie coloniales, Paris 1922).
- Chabrol, Cachera et Wartz.* — Origine de la fièvre bilieuse hémoglobinurique dans le paludisme (Paris Médical, 24 mai 1930).
- Darré.* — Remarques sur le traitement de la fièvre bilieuse hémoglobinurique (Bull. général de thérapeutique, 1918-1919).

- Dore.* — Disparition de l'hémato-hémoglobinurie quinique par le novar (Bull. Soc. Path. Exo., Paris, 1921).
- Esquier.* — La fièvre bilieuse hémoglobinurique. Recherches étiologiques, essais thérapeutiques (Archives de médecine et pharmacie navales. Paris, 1922).
- Fabre.* — Essai de traitement autohémotherapique de la fièvre bilieuse hémoglobinurique (Bull. Soc. Path. Exo., Paris, 1920).
- Grall et Clarac.* — Traité de Pathologie exotique. Fièvre bilieuse hémoglobinurique par Gouzien.
- Huchard.* — Hémoglobinurie et quininothérapie (Bull. Soc. Path., Exo. Paris, 1925).
- Jalej.* — Le chlorhydrate de choline et ses applications en thérapeutique. Thèse Paris, 1933.
- Joyeux.* — Précis de Médecine coloniale.
- Le Dantec.* — Précis de Pathologie Exotique.
- Léger, Vassal et Fauconnier.* — Teneur du sérum sanguin des paludéens en matières minérales, en matières azotées et en cholestérine (Bull. Soc. Path. Exo., 14 janvier 1931).
- Leroy.* — Contribution à l'étude des hémoglobinuries du paludisme. Thèse Paris, 1931.
- Morin.* — Quinine et fièvre bilieuse hémoglobinurique (Annales d'hygiène et de médecine coloniales, décembre 1920).
- Morin, Mathieu et Marcou.* — Syndrome bilieux hémoglobinurique causé par Pl. Vivax. Guérison par le seul traitement quinique (Soc. méd. et hyg. col., Marseille, octobre 1924).
- Munoz.* — Le Cy Hg dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique (Bull. Soc. Path. Exo., Paris, 1920).
- Nogue.* — Traitement de la fièvre bilieuse hémoglobinurique (Bull. méd. Paris, 1920).
- Pelletier et Quémener.* — Traitement de la fièvre bilieuse hém-

globinurique par les inj. intrav. de Cy Hg (Bull. Soc. Path. Exo., Paris, 1921).

Raymond (De). — Note thérapeutique sur la fièvre bilieuse hémoglobinurique par le chlorhydrate de choline (Bull. Soc. Path. Exo., 9 mars 1932).

Ringebach. — L'opothérapie rénale dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique avec anurie (Bull. Soc. Path. Exo., Paris, 1915).

Roux. — Etiologie et traitement du paludisme et de la fièvre bilieuse hémoglobinurique. Paris, 1919.

— Traitement de la fièvre bilieuse hémoglobinurique (Presse médicale, 1918).

Sorel. — Traitement de la fièvre bilieuse hémoglobinurique par les injections et lavages de solutions sucrées (Annales d'hyg. et de médecine coloniales, Paris, 1913).

Widal. — Nouveau traité de Médecine. Fascicule V. Tome I. Maladies infectieuses et parasitaires : le paludisme, la fièvre bilieuse hémoglobinurique.

